

Epilepsialääkkeiden vaikutusmekanismeilla on merkitystä hoidon valinnassa

Epilepsia edellyttää pitkäaikaista kohtauksia estävää lääkehoitoa. Sekä perinteisten että uusien epilepsialääkkeiden vaikutusmekanismeilla voi olla yhteyttä sekä tehoon eri kohtaustyypeissä että lääkehaittoihin. Jos lääke on valittu oikein kohtaustyyppi huomioiden, vaikutusmekanismeilla ei näytä olevan yhteyttä tehon suuruuteen.

Suomessa on nykyisin markkinoilla noin 20 erilaista epilepsialääkettä, joista merkittävä osa on tullut käyttöön edellisten 10–15 vuoden aikana. Uusien lääkkeiden vaikutusmekanismit poikkeavat osittain perinteisistä epilepsialääkkeistä.

Sekä perinteisten että uusien epilepsialääkkeiden vaikutusmekanismeilla voi olla yhteyttä sekä tehoon eri kohtaustyypeissä että lääkehaittoihin. Vaikutusmekanismien tunteminen voi osin helpottaa lääkevalintaa myös yhdistelmähoitoa suunniteltaessa.

Kohtausten ja epilepsioiden luokitus

Epileptinen kohtaus johtuu hermosolujen liiallisesta tai hypersynkronoituneesta poikkeavasta sähköisestä toiminnasta. Kliinisten oireiden ja EEG-löydösten perusteella epileptiset kohtaukset jaetaan kahteen pääluokkaan, paikallisalkuisiin (eli fokaalisiin tai pariaalisiin) ja yleistyviin kohtauksiin.

Paikallisalkuisissa kohtauksissa epileptinen purkaus alkaa rajoitetulla alueella toisessa aivopuoliskossa. Yleistyneissä kohtauksissa kliiniset oireet ja EEG viittaavat molempien aivopuoliskojen samanaikaiseen aktivoitumiseen.

Epilepsiaoireyhtymä on kokonaisuus, jonka muodostavat kohtaustyyppi, kohtausten alkamisikä ja muun muassa EEG-löydös. Epilepsiaoireyhtymät jaetaan myös kahteen pääluokkaan, paikallisalkuisiin ja yleistyviin epilepsioihin.

Täsmällisen kohtaus- ja oireyhtymätyypin tunnistaminen voi olla vaikeaa epilepsiaa diagnosoidessa. Hoitovalintojen kannalta on ensisijaisen tärkeää erottaa paikallisalkuiset ja yleistyvät epilepsiat (Käypä hoito -suositus 2014).

Epilepsian patofysiologiaa tunnetaan vielä puutteellisesti

Eniten tietoa on paikallisalkuisen ja erityisesti ohimolohkoepilepsian mekanismeista. Paikallisalkuisen epilepsian kehittymiseen johtavaan prosessiin (ns. epileptogeneesi) kuuluu kolme vaihetta: paikallinen hermosolukuolema esimerkiksi aivovamman tai aivoinfarktin seurauksena, latenssvaihe ja spontaanit epileptiset kohtaukset.

Latenssvaihe voi kestää vuosia, ja tänä aikana tapahtuu neuronien molekylaarisia muutoksia muun muassa jännitteen säätelmissä Na^+ -kanavissa, gliosin kehittymistä, inflammaatiota sekä dendriittien ja aksonien plastisiin muutoksiin liittyvää hermosoluverkon uudelleen järjestäytymistä (Pitkänen ja Lukasiuk 2008). Näiden prosessien seurauksena saattaa aivoissa syntyä inhibitoristen ja eksitatoristen järjestelmien epätasapaino (Badawy ym. 2009). Esimerkiksi glutamaattia hermovälittäjäaineena käyttävien granule-solujen aksonien versominen johtaa eksitatorisen toiminnan vahvistumiseen (Dichter 2009). Gamma-aminovoihappoa (GABA) välittäjäaineenaan käyttävien solujen vaurion seurauksena GABA-välitteinen inhibiatio heikkenee.

Epileptogeneesin seurauksena neuroneissa alkaa tapahtua toistuvia, klinisiin kohtauksiin johtavia depolarisaatioita tai jälkipurkauksia. Purkaustoiminta leviää ensiksi ympäröiville aivoalueille ja anatomisten yhteyksien ja synaptisten mekanismien kautta mahdollisesti aivokuoreen (Dichter 2009). Nykikäsitteen mukaan aivojen epileptogeeninen alue saattaa sisältää useita toisiinsa kytkeytyneitä hermoverkkoja, joissa epileptinen toiminta voi käynnistyä (Dichter 2009).

Yleistyvissä epilepsioissa geneettiset tekijät ovat merkittäviä. Useimmiten kyse on useiden geenien epilepsialle altistavasta vaikutuksesta, ja yksittäisten geeniparien määräämät epilepsiat ovat harvinaisia. Tällöin kyse voi olla ionikanavien häiriintyneestä toiminnasta kuten varhaislapsuuden myoklonisessa epilepsiassa (SMEI, Dravetin oireyhtymä).

Tyypillisten poissaolo kohtausten patofysiologiana pidetään aivokuoren poikkeavaa vastetta talamuksen ja aivokuoren väliselle toiminnalle, mikä voi liittyä liialliseen GABAergiseen inhibitioon. Poissaolo kohtausten synnyssä on GABA_B-reseptoreilla ja T-tyypin kalsiumkanavilla tärkeä merkitys.

Epilepsialääkkeiden vaikutusmekanismit

Taulukossa 1 esitetään epilepsialääkkeiden pääasialliset vaikutusmekanismit.

Taulukko 1. Epilepsialääkkeiden pääasialliset vaikutusmekanismit.

Lääkeaine	Na^+ -kanava	Ca^{2+} -kanavat	GABA-hermovälitys	Glutamaatti-hermovälitys
Bentsodiatsepiinit	–	–	+++	–
Esikarbatsepiini-asetaat	+++	–	–	–
Etosuksimidi ¹	–	+++	–	–
Fenytoiini	+++	–	–	–
Gabapentiini	–	+++	+	–
Karbatsepiini	+++	–	–	–
Lakosamidi	+++	–	–	–
Lamotrigiini	+++	++	–	–
Levetirasetami ²	–	–	–	–

Okskarbatsepiini ³	+++	+	–	–
Perampaneeli	–	–	–	+++
Pregabaliini	–	+++	–	–
Retigabiini ⁴	–	–	–	–
Rufinamidi	+++	–	–	–
Stiripentoli	–	–	+++	–
Topiramaatti	++	++	++	++
Tsonisamidi	++	++	–	+
Valproaatti	+	+	+	–
Vigabatriini	–	–	+++	–

– = ei vaikutusta

+++ = pääasiallinen tai merkittävä vaikutusmekanismi

++ = vaikutusmekanismeilla saattaa olla kliinistä merkitystä

+ = vaikutusmekanismin merkitys epävarma

¹ Etosuksimidi salpaa T-tyyppisiä Ca²⁺-kanavia.

² Levetirasetaamin vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta se sitoutuu aivoissa spesifisti synaptiseen SV2A-vesikkeliproteiiniin.

³ Okskarbatsepiinin vaikutukset perustuvat sen metaboliittin monohydroksikarbatsepiiniin eli likarbatsepiiniin.

⁴ Retigabiini on kaliumkanavan agonisti.

Jänniteherkkien Na⁺-kanavien salpaus on fenytoiinin, karbamatsepiinin, lamotrigiinin, okskarbatsepiinin, esliskarbatsepiinin ja rufinamidin ensisijainen vaikutusmekanismi. Lakosamidi on myös Na⁺-kanavasalpaaja, mutta se eroaa edellä mainituista lääkkeistä siten, että se tehostaa jänniteherkkien natriumkanavien hidasta inaktivaatiota. Perinteiset natriumkanavasalpaajat sekä uusista lääkkeistä rufinamidi tehostavat natriumkanavien nopeaa inaktivaatiota. Topiramaatilla ja tsonisamidilla on eräitä muita vaikutuksia, mutta jänniteherkkien Na⁺-kanavien salpaus on niilläkin merkittävä vaikutusmekanismi (French ja Gazzola 2013).

Suuren jännitepotentiaalın säätelämät L-tyypin kalsiumkanavat kontrolloivat hermosolussa Ca²⁺-ionien sisäänvirtausta presynaptiseen hermopäätteeseen ja täten myös välittäjäaineiden vapautumista. Gabapentiinin ja pregabaliinin vaikutukset saattavat välittyä siten, että ne sitoutuvat hermosolujen kalsiumkanavien a2δ-alayksikköön, mikä johtaa kalsiumkanavien salpaukseen. Pienen jännitteen säätelämät Ca²⁺-kanavat (T-tyyppi) tahdistavat sähköpurkauksia erityisesti talamuksen alueella, ja näiden kanavien toiminnanhäiriön oletetaan olevan merkittävä tekijä poissaolo-kohtausten patofysiologiassa. Etosuksimidi ja tsonisamidi salpaavat T-tyyppisiä Ca²⁺-kanavia, ja niillä on tehoa poissaolo-kohtauksissa (French ja Gazzola 2013).

Eräät epilepsialääkkeet vahvistavat aivojen GABA-vaiikutuksia. Bentsodiatsepiinit toimivat GABA-bentsodiatsepiini-reseptorin positiivisina allosteerisina modulaattoreina. Vigabatriini estää irreversibelisti GABAa hajottavan entsyymin GABA-aminotransferaasin (GABA-T) toimintaa ja täten lisää GABAn synaptisia vaikutuksia. Myös stiripentoli vaikuttaa vahvistamalla aivojen GABAn vaikutuksia, joskin sen vaikutusmekanismi on osittain selvittämättä (French ja Gazzola 2013).

Topiramaatilla, tsonisamidilla ja valproaatilla on lukuisia vaikutusmekanismeja. Topiramaatin vaikutukset välittyvät osin glutamaattireseptoreiden kautta, ja se on myös heikko GABA_A-reseptorin positiivinen allosteerinen säätelijä. Tsonisamidi vaikuttaa myös monoamiinien vapautumiseen ja metaboliaan. Sekä topiramaatti että tsonisamidi ovat myös hiilihappoanhydraasin estäjiä, millä saattaa olla yhteyttä kyseisten lääkkeiden eräisiin haittavaikutuksiin (Keränen ja Holopainen 2009).

Levetirasetaamin täsmällistä vaikutusmekanismia ei tunneta, mutta se sitoutuu aivoissa spesifisti synaptiseen SV2A-vesikkeliproteiiniin, jonka oletetaan osallistuvan vesikkelin fuusioon ja hermovälittäjäaineen vapautumiseen synapsirakoon (French ja Gazzola 2013).

Kahdella uusimmalla epilepsialääkkeellä, perampaneelilla ja retigabiinilla on kullakin täysin uudenlainen ja spesifinen vaikutusmekanismi. Perampaneelin vaikutus perustuu glutamaatin AMPA-tyyppisten reseptorien salpaukseen ja siten aivojen eksitatorisen hermovälityksen vähentämiseen (Rogawski 2011). Retigabiini on ensimmäinen kaliumkanaviin (KCNQ [Kv7]) vaikuttava epilepsialääke. Se lisää kaliumin virtausta solun sisään, mikä saa aikaan solun hyperpolarisoitumisen (French ja Gazzola 2013).

Vaikutusmekanismin merkitys lääkkeen valinnassa

Na⁺-kanavasalpaajat kuten eslikarbatsepiini, karbamatsepiini, lamotrigiini, okskarbatsepiini, topiramaatti ja tsonisamidi, ovat tärkein lääkeryhmä paikallisalkuisten ja yleistyneiden toonis-kloonisten kohtausten hoidossa (Perucca 2011). Lakosamidia, kuten myös parampaneelia ja retigabiinia, on toistaiseksi tutkittu vain paikallisalkuisissa epilepsioissa, joten näiden lääkkeiden vaikutuskirjon laajuutta ei pystytty vielä täysin arvioimaan.

GABAergiset lääkkeet eroavat vaikutuksiltaan oleellisesti siten, että bentsodiatsepiinit ovat laajakirjoisia, kun taas vigabatriini tehoaa vain paikallisalkuisissa kohtauksissa. Vigabatriini on tosin tehokas myös infantiilispasmoireyhtymässä.

Topiramaatti, tsonisamidi ja valproaatti ovat laajakirjoisia lääkkeitä, ja niitä voidaan käyttää sekä yleistyvissä että paikallisalkuisissa epilepsioissa (Keränen ja Holopainen 2009). Kyseisten lääkkeiden useat vaikutusmekanismit saattavat olla yhteydessä vaikutuskirjon. Tosin myös levetirasetaami on tehokas samoissa epilepsiatyypeissä, vaikka sillä lienee vain yksi vaikutusmekanismi.

Rufinamidi ja stiripentoli ovat harvinaislääkkeitä, joiden käyttöaiheena ovat tietyt harvinaiset epilepsiat. Niiden osalta ei ole mahdollista

arvioida, miten niiden teho näissä oireyhtymissä on yhteydessä vaikutusmekanismiin (Keränen ja Holopainen 2009, French ja Gazzola 2013).

Vaikutusmekanismin yhteys lääkehaittoihin

Epilepsialääkkeiden keskushermostohaitat ovat osaksi ennustettavissa vaikutusmekanismin perusteella (Perucca 2011). Esimerkiksi huimaus, tasapainohäiriöt ja kaksoiskuvat ovat tyypillisiä natriumkanavalsalpaajien haittoja.

Vigabatriinin aikaansaama synaptisen GABA-pitoisuuden nousu aivoissa voi altistaa depressiolle. Psykykkisiä haittoja, kuten depressiota, ärtymystä ja kiihtymystä, saattaa liittyä myös laajakirjoisten epilepsialääkkeiden levitirasetamiin, topiramaatin ja tsonisamidin käyttöön.

Topiramaatti ja tsonisamidi voivat aiheuttaa kognitiivisia oireita, kuten keskittymisvaikeuksia, ajatustoiminnan hidastumista ja sanojen löytämisen vaikeutta. Niiden käyttöön voi liittyä hikoilun heikkenemistä ja jopa hypertermiaa sekä munuaiskiviä. Nämä haitat johtunevat siitä, että kyseiset lääkkeet ovat hiilihappoanhydraasin estäjiä (Keränen ja Holopainen 2009). Retigabiinin haittana esiintyy virtsaamisvaikeuksia, mitkä liittyvät kaliumkanavien aktivoitumiseen sileässä lihaksessa (Perucca 2011).

Yhdistelmähoidossa epilepsialääkkeiden haitat voivat lisääntyä, jos käytetään samalla tavalla vaikuttavia lääkkeitä kuten karbamatsepiiniä tai okskarbatsepiiniä lamotrigiinin kanssa. Myös lakosamidihoidossa esiintyy enemmän haittavaikutuksia, mikäli sitä käytetään yhdessä perinteisten Na⁺-kanavalsalpaajien kanssa (Sake ym. 2010).

Vaikutusmekanismi voi liittyä kohtaustilan huononemiseen

Natriumkanavalsalpaajat fenytoiini, karbamatsepiini ja okskarbatsepiini voivat lisätä poissaolo- ja myoklonisia kohtauksia. Karbamatsepiini voi heikentää kohtaustilannetta Lennox-Gastaut'n syndroomassa ja SMEI-potilailla (severe myoclonic epilepsy of infancy eli Dravet'n oireyhtymä). Myös lamotrigiini voi pahentaa SMEI-potilaiden kohtauksia. Fenytoiini pahentaa kohtauksia etenevässä myoklonusepilepsiassa eli Unverricht-Lundborgin taudissa (Keränen ja Holopainen 2009).

Myös gabapentiini, pregabaliini ja vigabatriini voivat pahentaa poissaolo- ja myoklonisia kohtauksia. Useilla mekanismeilla vaikuttavat topiramaatti, tsonisamidi ja valproaatti sekä levitirasetami eivät näytä pahentavan mitään kohtaustyyppäjä (Keränen ja Holopainen 2009).

Vaikutusmekanismi ja epilepsialääkkeen teho

Jos epilepsialääke on valittu oikein kohtaustyyppi huomioiden, lääkkeen vaikutusmekanismilla ei näytä olevan yhteyttä tehon suuruuteen: lamotrigiinin, levitirasetamiin, topiramaatin tai tsonisamidin teho on vastasairastuneilla potilailla paikallisalkuisissa epilepsioissa samanlainen kuin karbamatsepiinilla (Perucca 2011). Useilla eri mekanismeilla vaikuttavilla lääkkeillä (kuten topiramaatti ja tsonisamidi) on samanlainen teho lisälääkkeenä vaikeahoitoista paikallisalkuista epilepsiaa sairastavilla kuin yksittäisellä mekanismilla vaikuttavilla lääkkeillä (esim. esikarbatsepiini ja lakosamidi) (Keränen ym. 2013).

Jos lääkkeellä ei saada potilasta kohtauksettomaksi, kannattanee vaihtaa toisella mekanismilla vaikuttavaan lääkkeeseen (Perucca 2011). Edelleenkin ei ole riittävää tutkimustietoa, jotta voitaisiin suunnitella rationaalisesti epilepsialääkkeiden yhdistelmähoitoa (Brodie ja Sills 2011).

Ei ole siis osoitusta siitä, että uusilla mekanismeilla vaikuttavat lääkkeet olisivat tehokkaampia kuin perinteiset lääkkeet. Uusia vaikutusmekanismeja tuodaan kuitenkin usein esille markkinoinnissa erottamaan uutta lääkettä jo markkinoilla olevista, etenkin kun lääkkeen teho tai haitat eivät erotu edukseen (Perucca 2011).

Tapani Keränen
Dosentti, ylilääkäri
Terveiden ja hyvinvoinnin laitos

Artikkeli on julkaistu Sic!-verkkolehdessä 12.5.2014.

[Takaisin](#)

KIRJALLISUUTTA

-
- Badawy RA, ym. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy – part 2. J Clin Neurosci 2009; 16: 485–500.
- Brodie MJ, Sills GJ. Combining antiepileptic drugs – Rational polytherapy? Seizure 2011; 30: 369–75.
- Dichter MA. Emerging concepts in the pathogenesis of epilepsy and epileptogenesis. Arch Neurol 2009; 66: 443–7.
- French JA, Gazzola DM. Antiepileptic drug treatment: new drugs and new strategies. Continuum (Minneapolis) 2013; 19: 643–55.
- Keränen T, ym. Keskustelu aiheesta Uusimmat epilepsialääkkeet. Suom Lääkäril 2013, 68: 1980–4.
- Keränen T, Holopainen I. Epilepsialääkkeiden vaikutusmekanismit ja kliininen käyttö. Duodecim 2009; 125: 2533–40.
- Perucca E. The pharmacology of new antiepileptic drugs. CNS Drugs 2011; 25: 907–12.
- Pitkänen A, Lukasiuk K. Molecular and cellular basis of epileptogenesis in symptomatic epilepsy. Epilepsy Behav 2009; 14 Suppl 1: 16–25.
- Rogawski MA. Revisiting AMPA receptors as an antiepileptic drug target. Epilepsy Curr 2011; 11: 56–63.
- Sake JK, ym. A pooled analysis of lacosamide clinical trial data grouped by mechanism of action of concomitant antiepileptic drugs. CNS Drugs 2010; 24: 1055–68.
- Epilepsiat (aikuiset). Käypä hoito -suositus (päivitetty 22.4.2014). www.kaypahoito.fi.
-